

Dr Jaime Altcheh

**Miembro Carrera de
Investigador, Gob BsAs**

**Jefe del Servicio de
Parasitología**



Buenos Aires, Argentina

Enfermedad de Chagas en la infancia

Tratamiento

Benznidazol (Lafepe, Brasil, Abarax[®], ELEA)

Dosis: 5-10 mg/Kg/día en 2 dosis.

Presentación: comprimidos 12.5, 50 y 100 mg.



Nifurtimox (Lampit[®], Bayer)

Dosis: 10-15 mg/Kg/día en 3 dosis.

Presentación: comprimidos 120 mg.

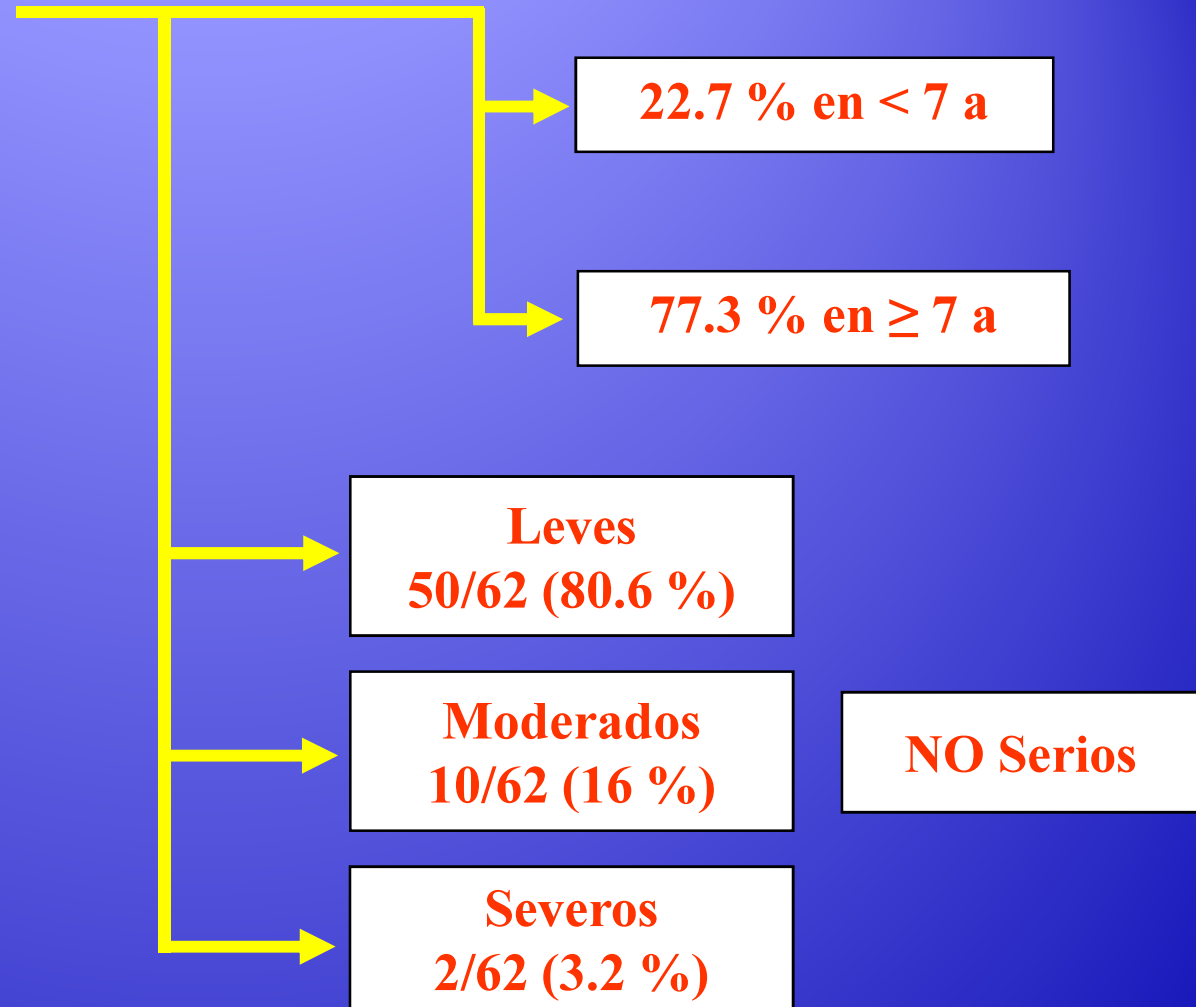


Duración: 30 a 60 días.



EVENTOS ADVERSOS (107 pacientes)

- 41% presentaron EA
- 21% en piel
- 9% SNC
- 8.5% GI
- 28% Alt. Bioquímicas
- Edad media 9.9 años
- 73% en los 1^{ros} 10 días



Adverse Events After the Use of Benznidazole in Infants and Children With Chagas Disease

Jaime Altcheh, Guillermo Moscatelli, Samanta Moroni, Facundo Garcia-Bournissen and Hector Freilij

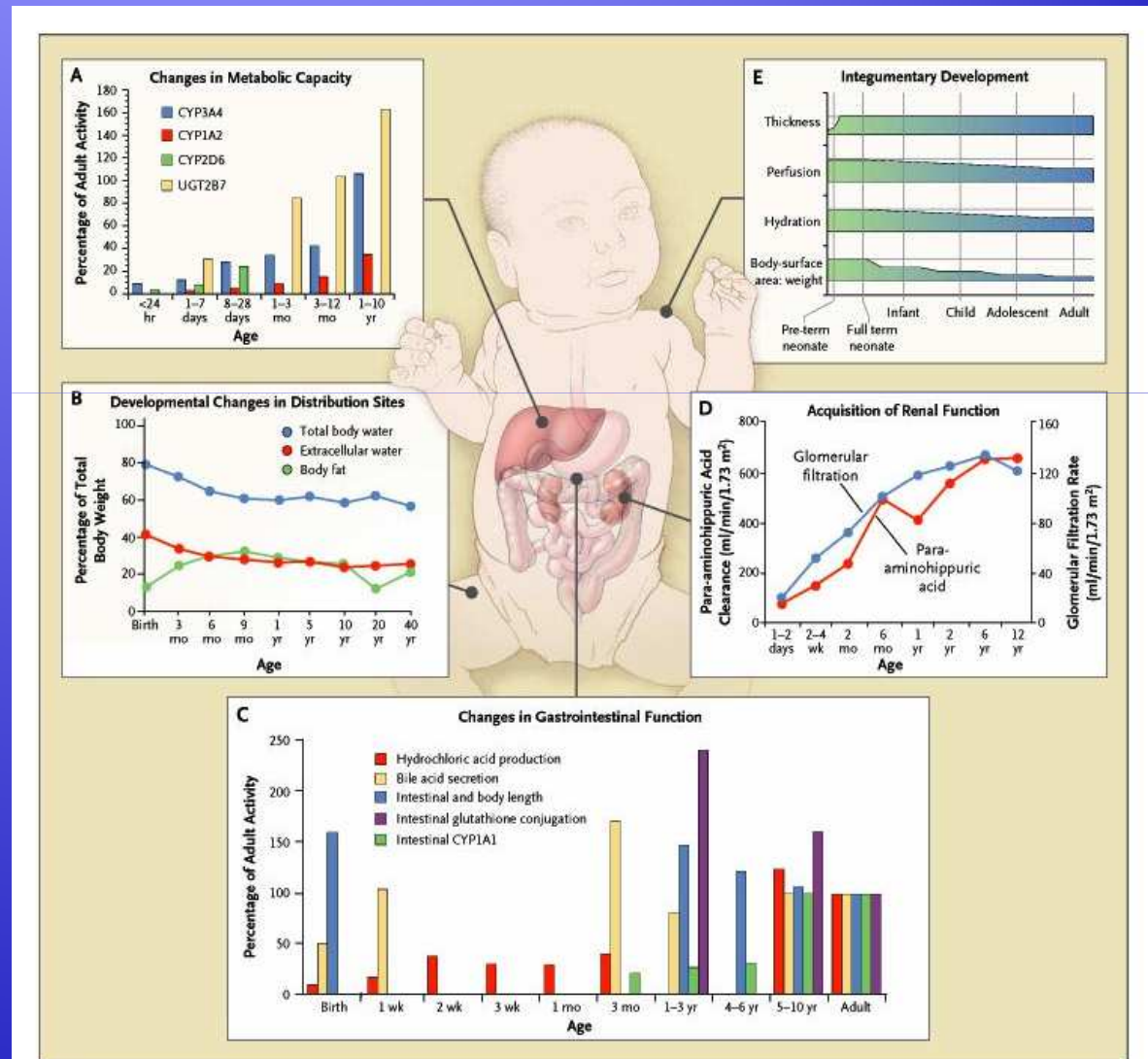
Pediatrics published online Dec 20, 2010;
DOI: 10.1542/peds.2010-1172

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

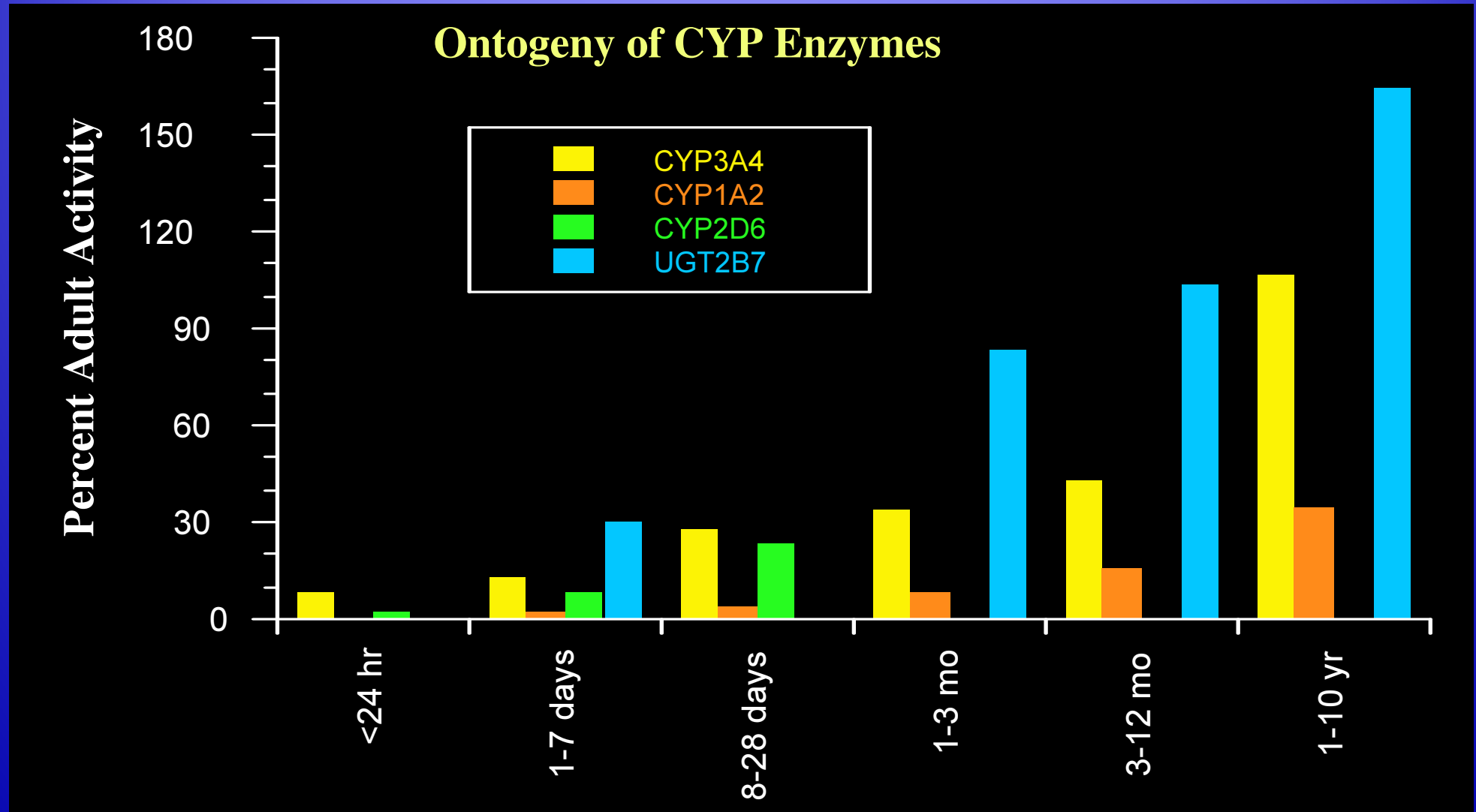
Los niños son diferentes

Los niños son diferentes en:

- Absorción
 - Distribución
 - Función renal (excreción)
 - Función hepática (metabolismo)
 - Farmacodinamia:
- Respuesta terapéutica
Eventos adversos



Ontogeny Cytochrome P450 Enzymes Changes over time



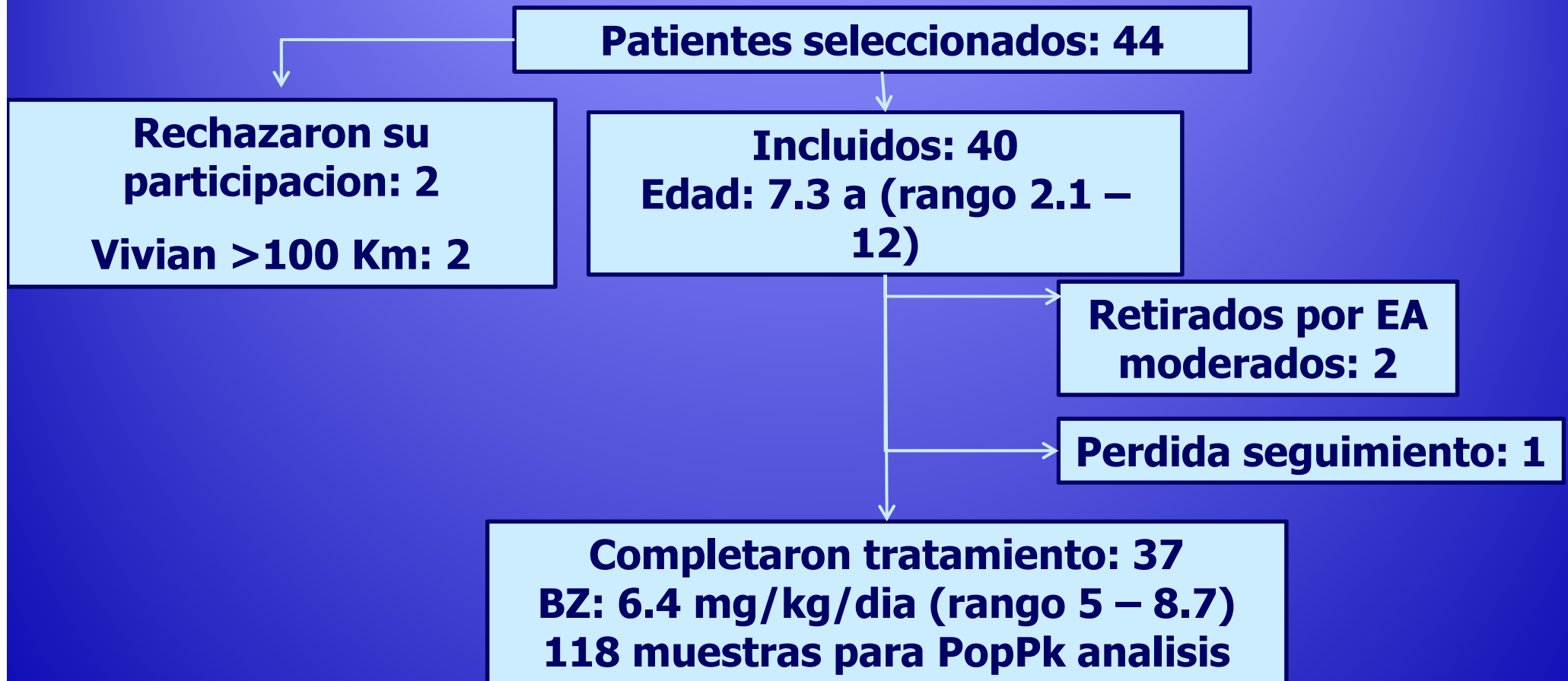
ESTUDIO DE LA FARMACOCINETICA POBLACIONAL DE BENZNIDAZOL EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CHAGAS

Clinicaltrials.gov registry # NCT00699387

Parasitología, Htal de Niños R. Gutierrez Buenos Aires;
LASEICIC, Dto de Química, Cs. Exactas, Univ. de La Plata.
Clinical Pharmacology Htal for Sick Children, Toronto, Canada.



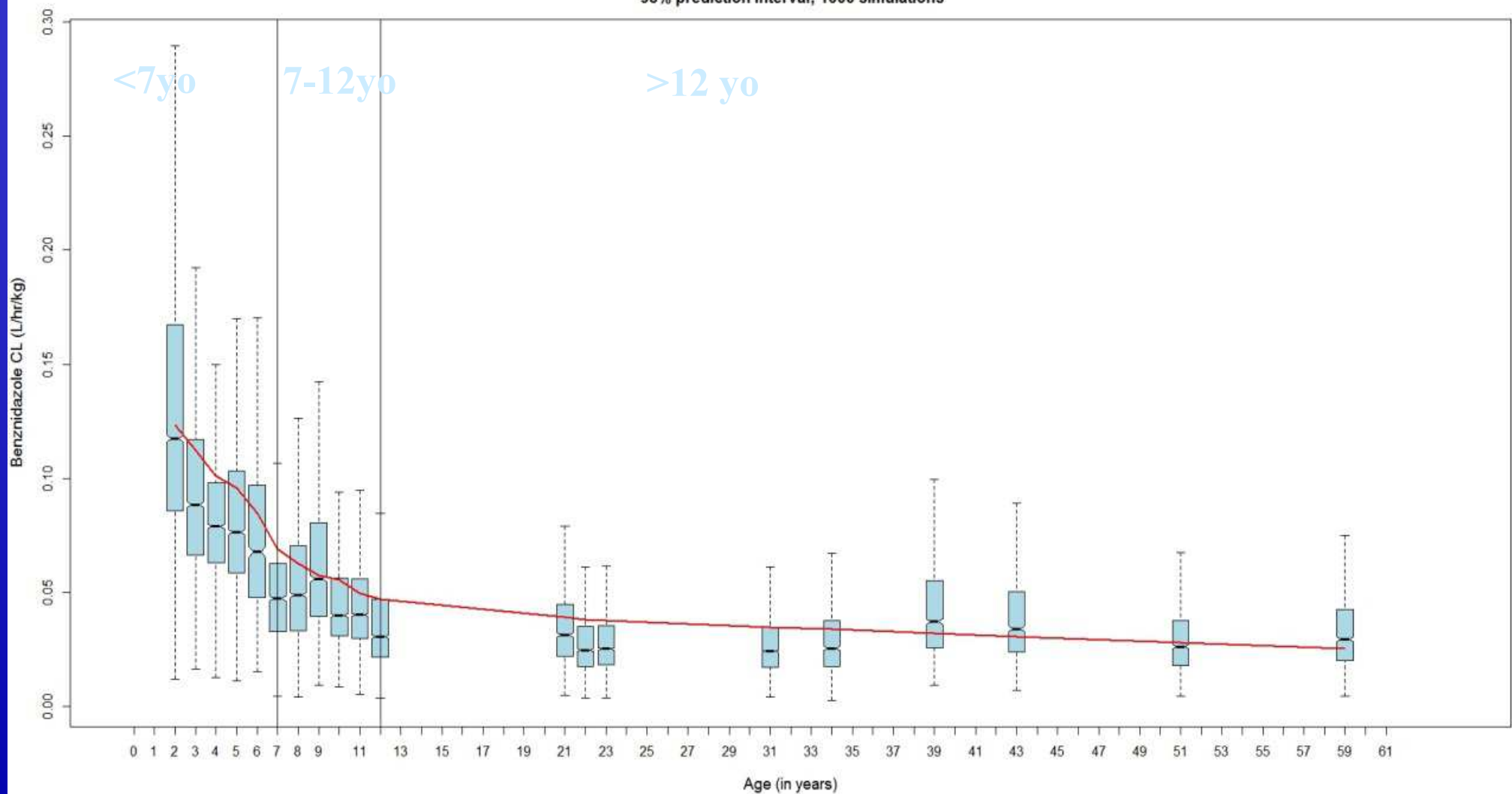
Flujograma estudio



Todos los niños tratados presentaron negativización de PCR para *T. cruzi*, y mostraron caída en el título de anticuerpos.

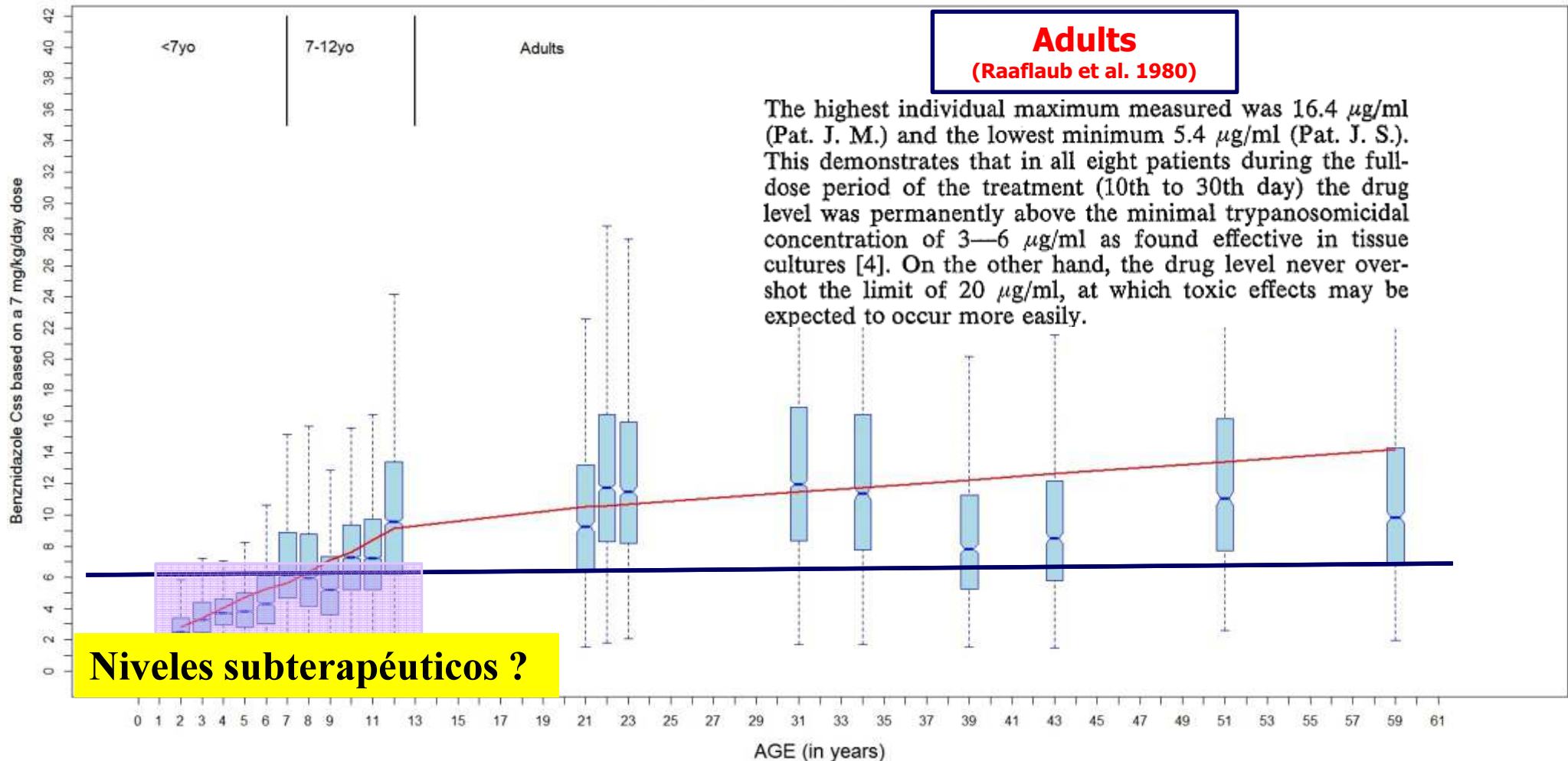
Weight-corrected clearance (popPK)

Benznidazole CL/weight
95% prediction interval; 1000 simulations



Steady state concentrations (popPK)

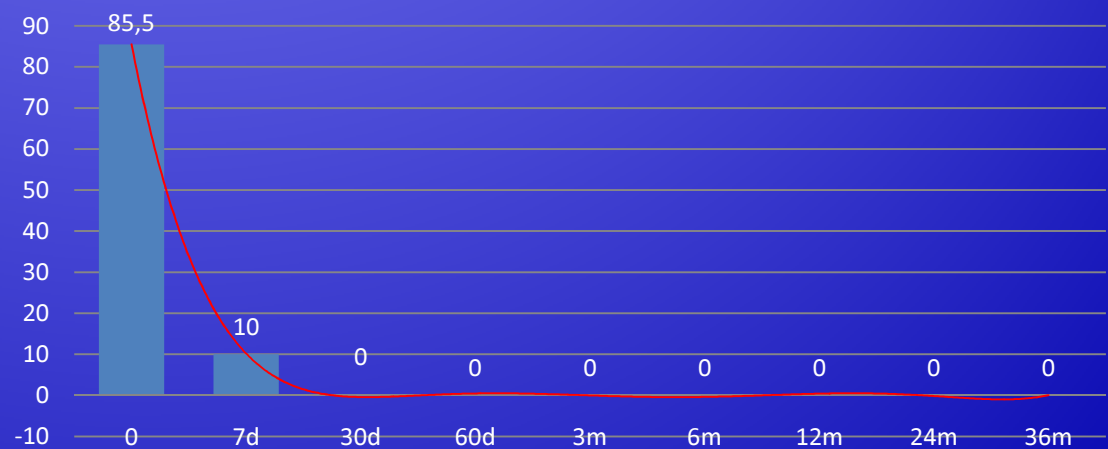
Benznidazole Concentration at Steady State (C_{ss}) (mg/L)
(95% prediction interval; 1000 simulations)



qPCR in a cohort of 105 treated children

time	n	+	%	95IC
0	105	90	85,5	77,7-91.1
7d	10	1	10	17-40.2
30d	9	0	0	0-29,9
60d	97	0	0	0-3,8
3m	15	0	0	0-20,3
6m	9	0	0	0-29,9
12m	26	0	0	0-12,8
24m	4	0	0	0-48,9
36m	17	0	0	0-18,4

Percentage of positive q PCR at follow-up



Estudios comparativos concentración de Bz

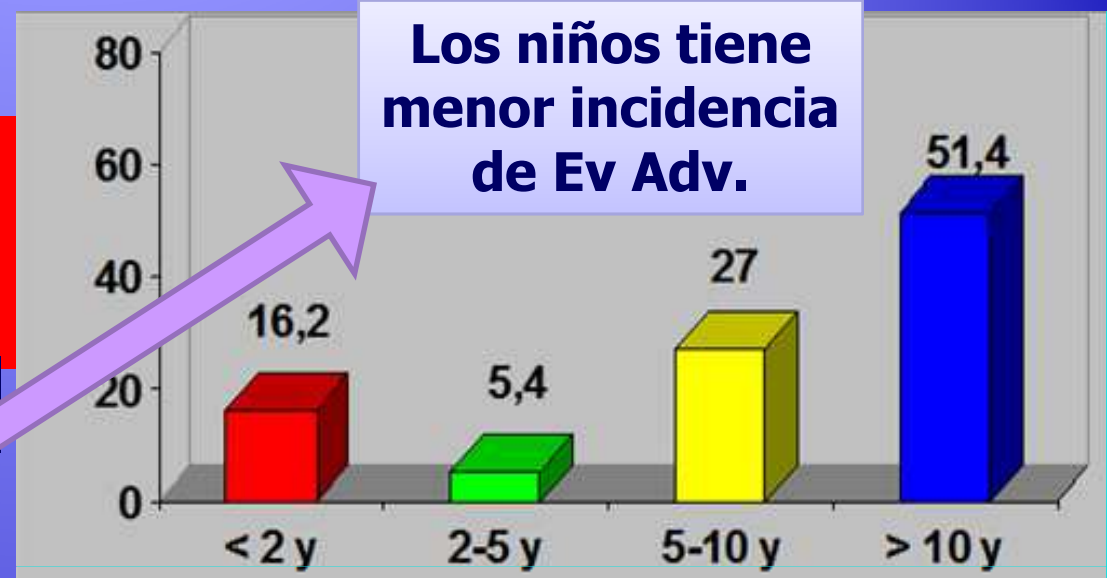
Css (7mg/kg/day)	Children	Adults
Median (mg/L)	4.53	10.96
95% CI (median)	[3.7 – 5.6]	[7.7 – 15.4]

Css (7mg/kg/day)	2-7yo	7-12yo	Adults
Median (mg/L)	3.18	6.99	10.96
95% CI (median)	[2.5 – 3.9]	[5.1 – 8.9]	[7.7 – 15.4]

PK Benznidazol

Adverse events in a cohort of 107 children treated with benznidazole

Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):e212-8.



Concentración de Bz en estado estacionario en niños de 2 a 12 años

Resultados PopPK BZ

- Las concentraciones de benznidazol en niños fueron significativamente menores que las reportadas en adultos tratados con similares dosis/kg de BNZ.
- El tratamiento fue bien tolerado, con pocos eventos adversos y excelente respuesta terapéutica.
- Estas observaciones sugieren que las concentraciones menores en los niños llevan a menor incidencia de eventos adversos, sin afectar la respuesta al tratamiento.

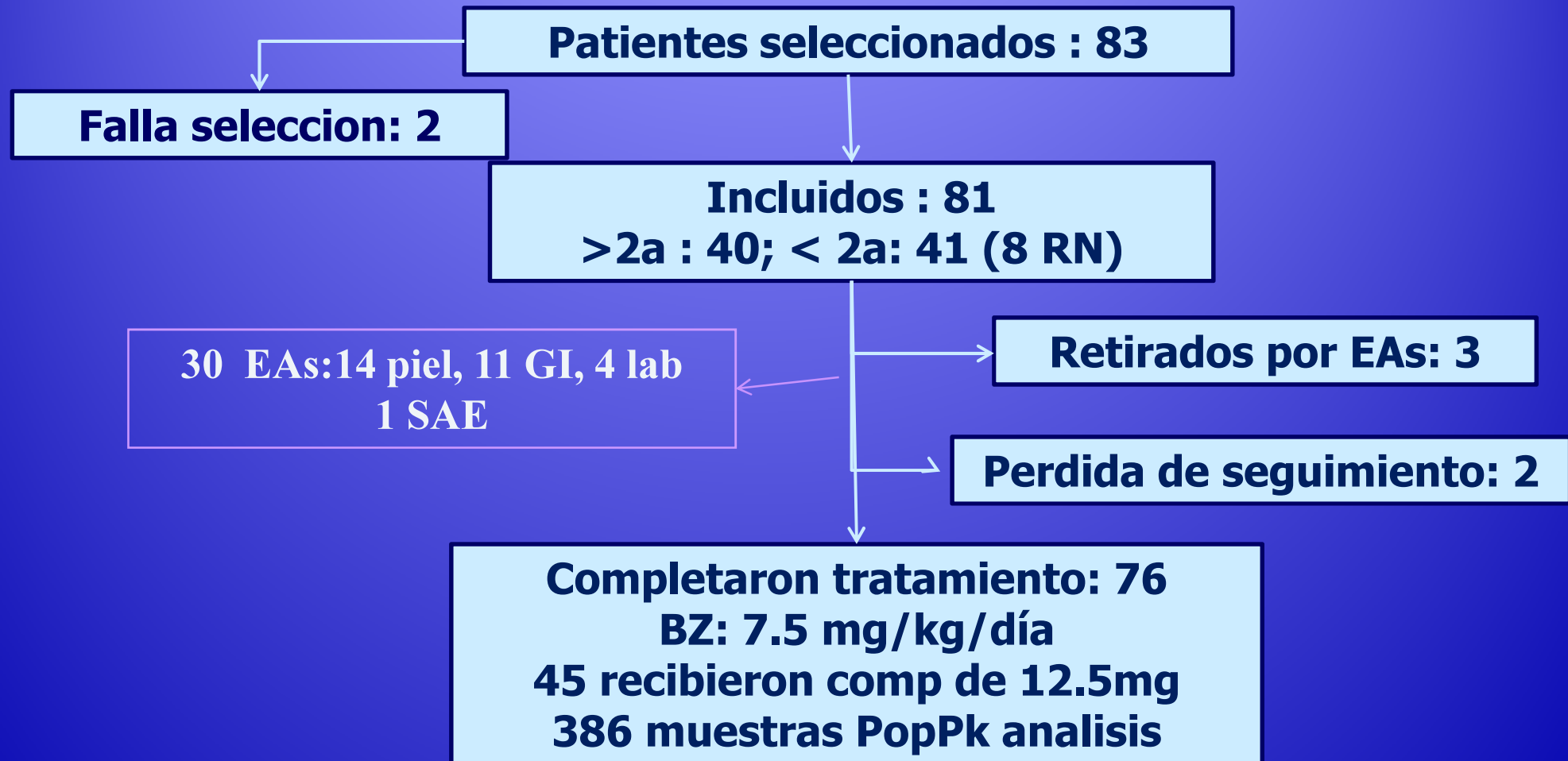
Farmacocinetica poblacional de benznidazol en niños
con enfermedad de Chagas

Clinicaltrials.gov registry # NCT01549236

DNDi

Red pediátrica para el
estudio de la
enfermedad de Chagas
PEDCHAGAS

Resultados preliminares



Todos los niños presentaron PCR negativa al final del tratamiento

Comparative results (children and adults)

Css (7mg/kg/day)	Children	Adults (Raaflaub, 1980)
Median (mg/L)	6.6	10.96

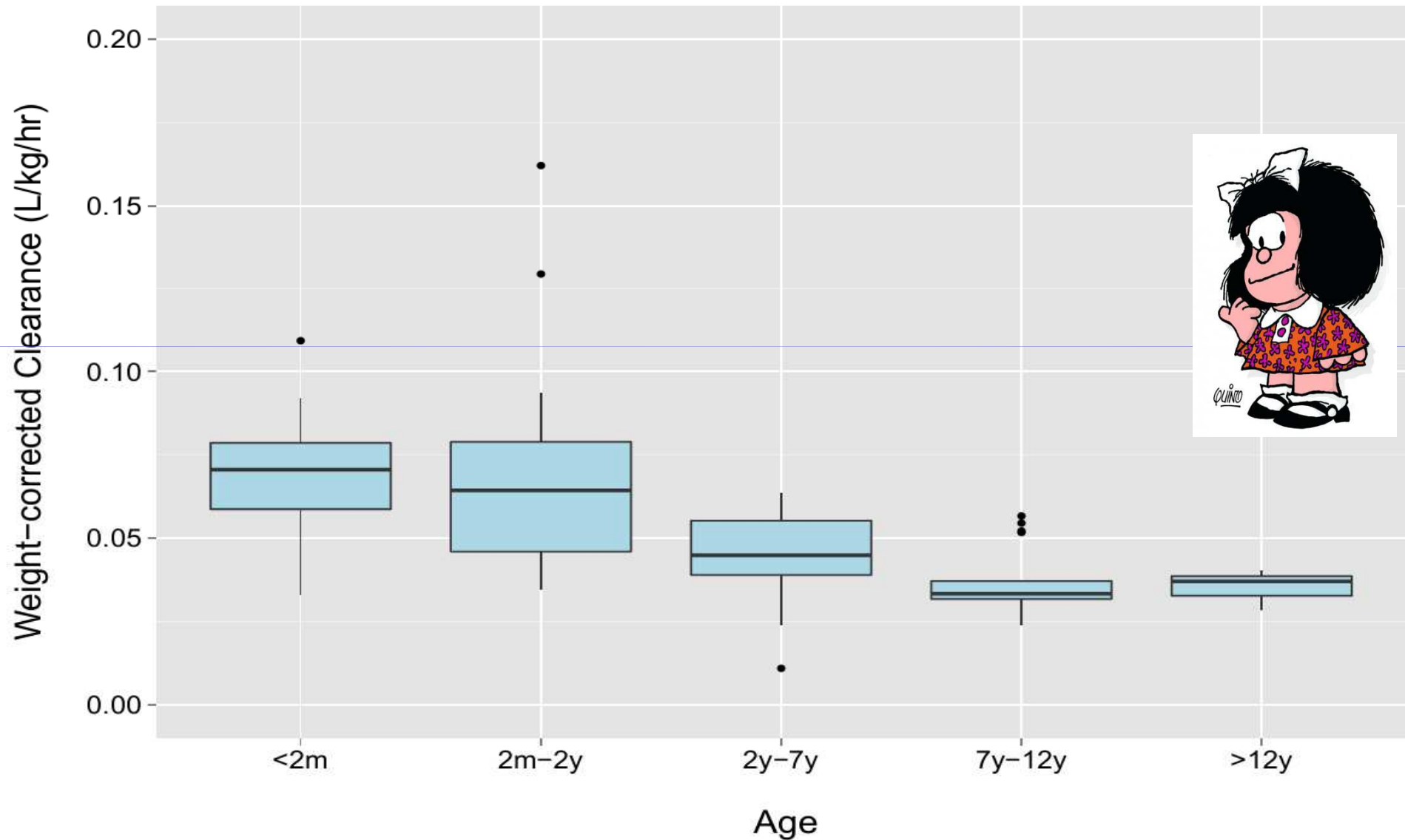


Css (7mg/kg/day)	0-2mo	2-12 mo	1-7 yo	7-12yo	Adults
Median (mg/L)	4.73	6.88	6.61	9.8	10.96

Adult data (re-analyzed) from: Raaflaub J. Arzneimittelforschung. 1980;30(12):2192-4.
Multiple-dose kinetics of the trypanosomicide benznidazole in man.

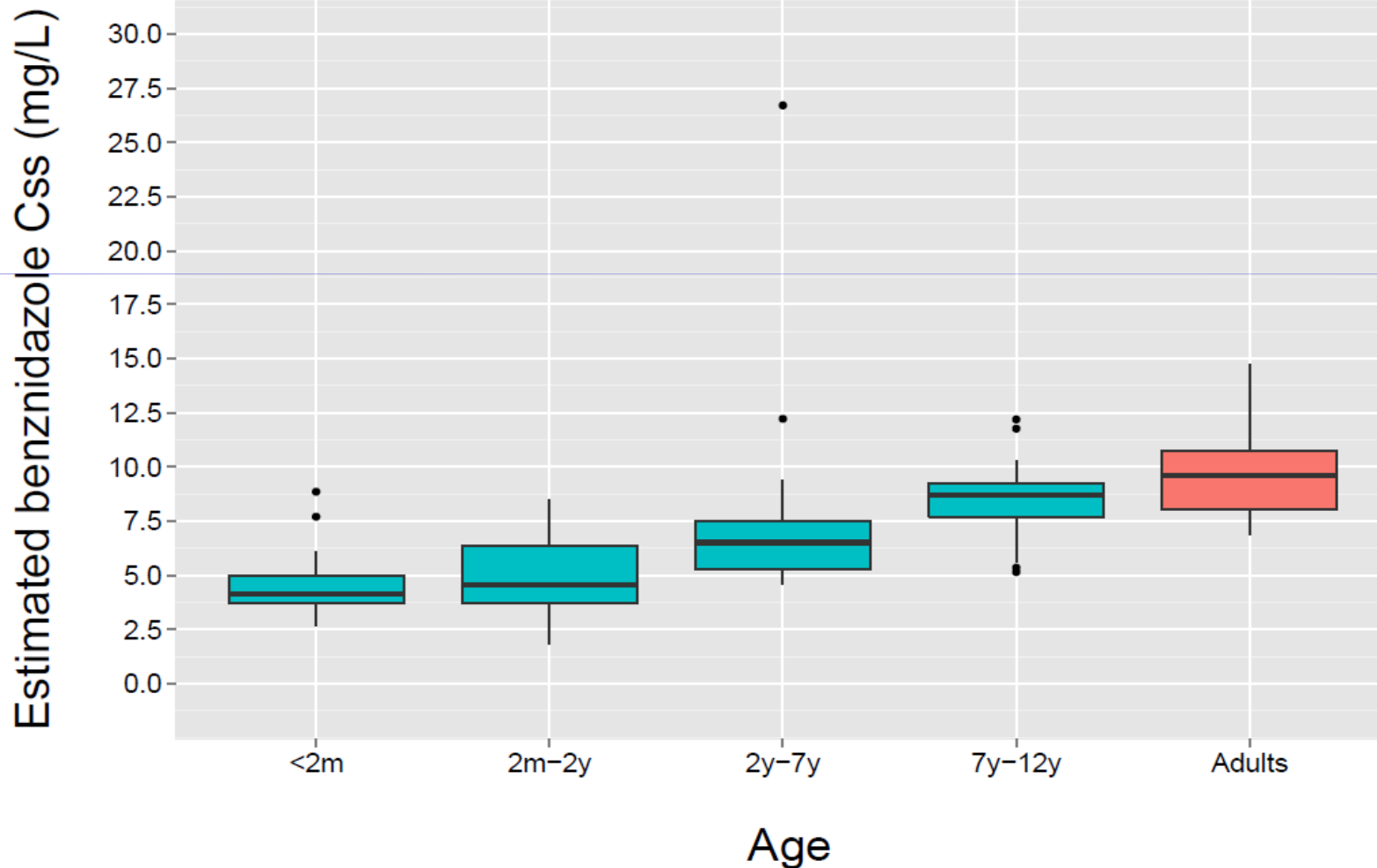
Clearance

Weight-corrected CL by age group - PEDCHAGAS



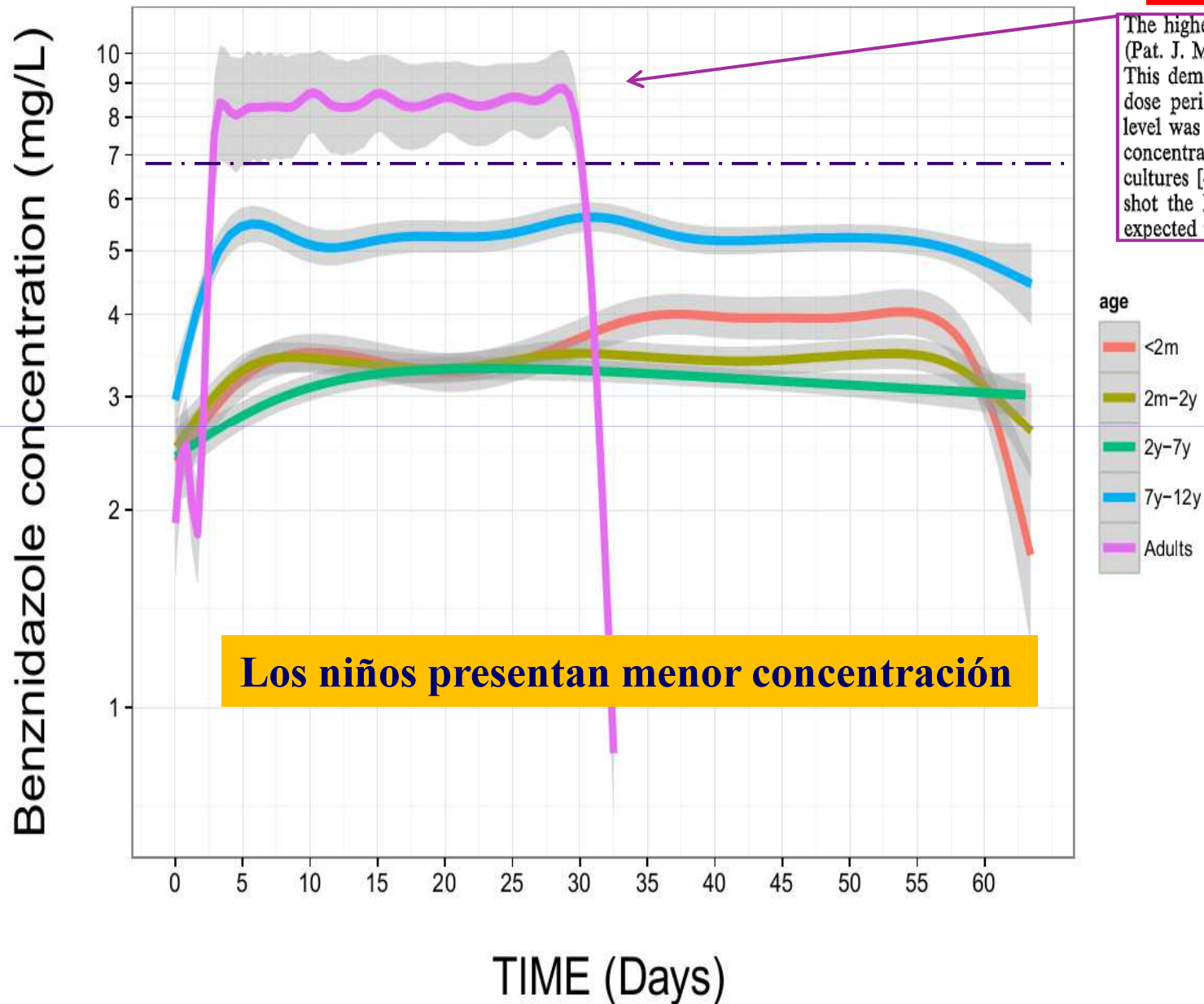
Concentracion

Estimated C_{ss} by age group – PEDCHAGAS studies



BNZ concentrations (polynomial regression) by age group

Adultos, Raaflaub 1980



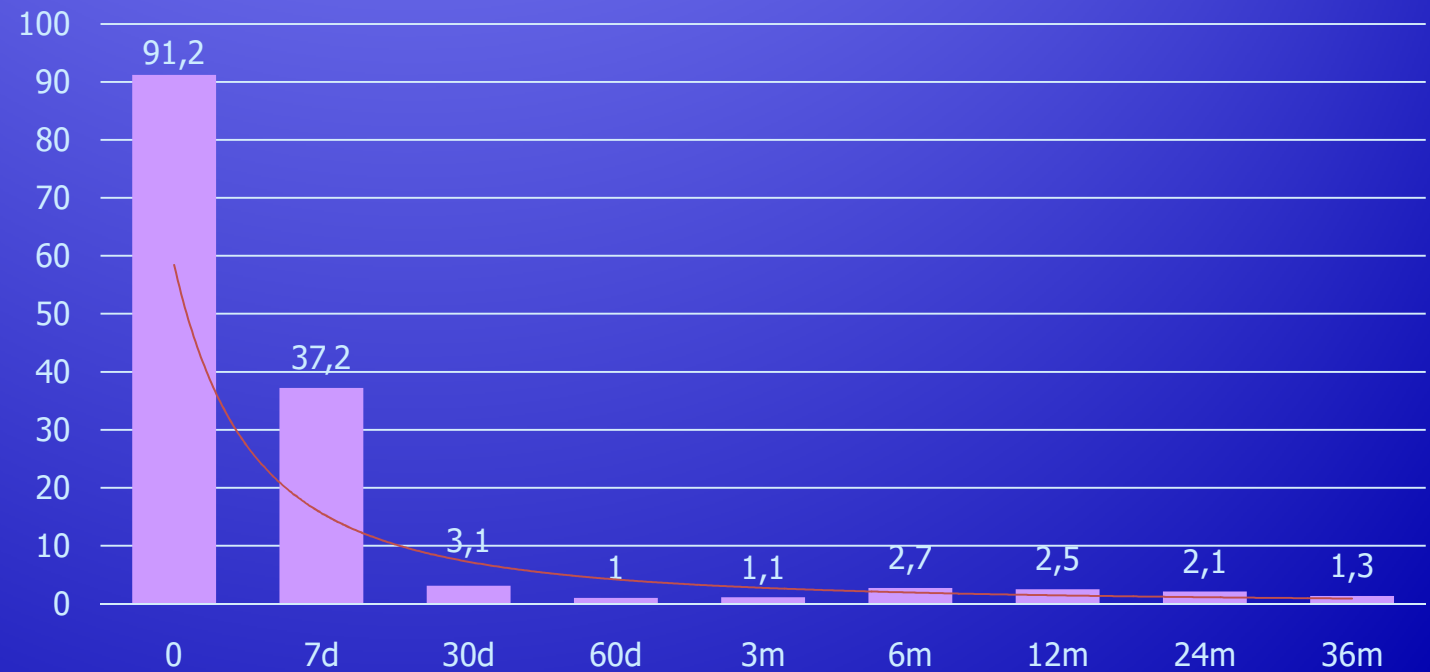
The highest individual maximum measured was 16.4 $\mu\text{g/ml}$ (Pat. J. M.) and the lowest minimum 5.4 $\mu\text{g/ml}$ (Pat. J. S.). This demonstrates that in all eight patients during the full-dose period of the treatment (10th to 30th day) the drug level was permanently above the minimal trypanosomicidal concentration of 3–6 $\mu\text{g/ml}$ as found effective in tissue cultures [4]. On the other hand, the drug level never overshoot the limit of 20 $\mu\text{g/ml}$, at which toxic effects may be expected to occur more easily.



PCR in a cohort of 206 treated children

Time	n	+	%	95 IC
0	206	188	91,2	86,6-94,4
7d	102	38	37,2	28,4-46,9
30d	96	3	3,1	1-8,7
60d	183	2	1	0,3-3,9
3m	84	1	1,1	0,2-6,4
6m	72	2	2,7	0,7-9,5
12m	79	2	2,5	0,7-8,7
24m	46	1	2,1	0,3- 11,3
36m	76	1	1,3	0,2-7

Percentage of positive PCR at follow-up



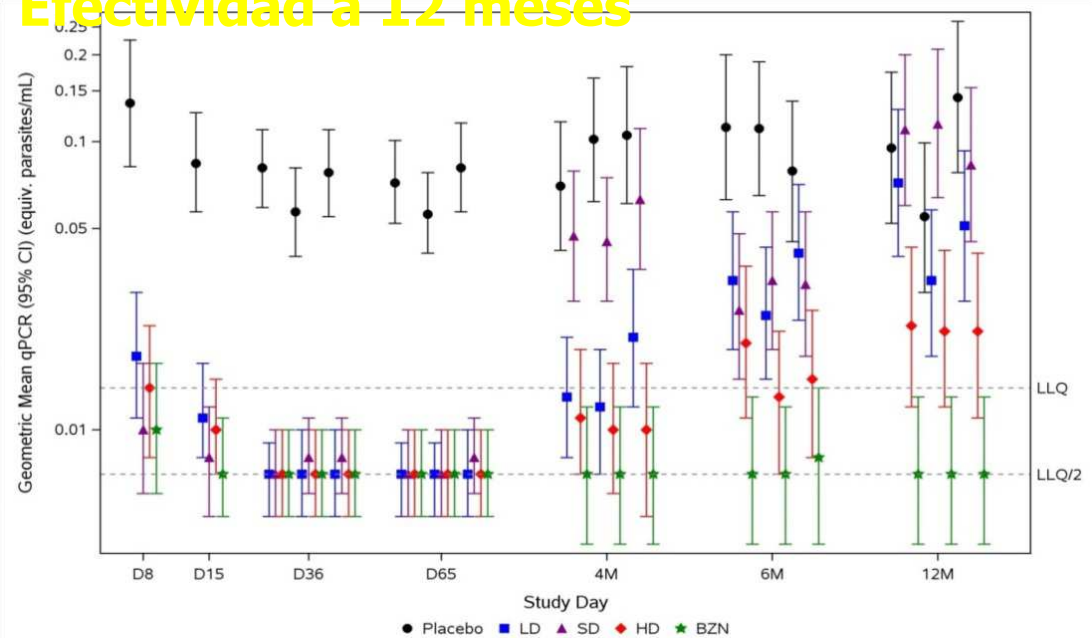
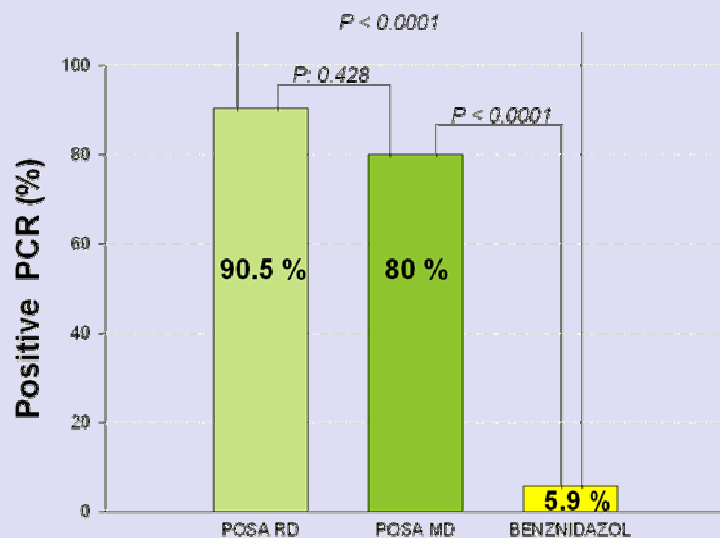
Chagas como una enfermedad pediátrica



CHAGAZASOL (NCT01162967), Posaconazol vs Benznidazol Efectividad a 12 meses

DNDi-CH-E1224-001 (NCT01489228), Ravuconazol, benznidazol y placebo

Efectividad a 12 meses



Los azoles no son efectivos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas

Enfermedad de Chagas

- La enfermedad de Chagas es curable.
- Control del vector + búsqueda de infectados !!!!!
- La mayor parte de los pacientes son asintomáticos.
- Sistema de salud sobrecargado con enfermos, no preparado para buscar asintomáticos.
- Requiere de un manejo infectológico.
- No es solamente una enfermedad cardiaca ó gastrointestinal.
- El tratamiento requiere de una cercana supervisión.
- Si tratamos niños no habrá secuelas.
- Nuevas drogas: las ensayos clínicos de eficacia deben ser evaluadas en niños.

Hospital de Niños, Buenos Aires

Altcheh Jaime

Moroni Samanta

García Bournissen Facundo

Moscatelli Guillermo

Ballering Griselda

Freilij Hector

Bisio Margarita

Fctad química, Univ de La Plata

Marson Elena

Mastrantonio Guido

DNDi

Isabela Ribeiro

Jayme Fernandez

Fabiana Alves

Hospital de Niños, Jujuy

Caruso Martin

Maria Rosa Miranda

Ma Graciela Valdez

Hospital Materno infantil, Salta

Monla Celia

Centro de Chagas, Sgo del Estero

Ledesma Eduardo

Moran Lucrecia

Rodriguez Teresa

Inst.Nac.Parasitología

Riarte Adelina

Ingebi

Alejandro Schijman





Gracias